Lane Medical Library

Aus der Medizinischen Universitätspoliklinik
Königsberg (Pr)
Direktor: Prof. Dr. Bruns

STANFORD UNIVERSITY
15
MAR
1939
LIBRARY

Die Beeinflussung der Lungenresorption durch Kreislaufmittel

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Albertus-Universität zu Königsberg (Pr)

vorgelegt von

Hans-Ulrich Blask
Volontärarzt

Königsberg (Pr)
1937

Joh. Raabe, Königsberg-Pr.

Referent: Professor Dr. Bruns

Die Beeinflussung der Lungenresorption durch Kreislaufmittel.

Die vielfache therapeutische Anwendung von Kreislaufmitteln bei Lungen- und Bronchialerkrankungen ließ den Gedanken aufkommen, die einzelnen Analeptica hinsichtlich ihrer Resorptionsbeeinflussung von der Lunge oder wohl genauer von der Bronchialschleimhaut zu prüfen. Bei akuten Erkrankungen wie Asthma cardiale und Lungenödem aber auch bei chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane wie chronische Bronchitis, Emphysen, Pneumonose und Asthma bronchiale kommt es naturgemäß zu einer erhöhten Beanspruchung des Kreislaufes, und es ist gerade für letztere mehrfach unternommen worden insbesondere Expektorantien mit Kreislaufmitteln zu kombinieren. Am bekanntesten sind hierbei gerade die Kombinationen mit Adrenalin- und Ephedrinkörpern, die besonders beim Asthma bronchiale neben der bekannten Kreislaufstimulation auch gleichzeitig ihre spezielle Wirkung auf die Bronchialmuskulatur in therapeutisch günstigem Sinne ausüben. Bei einer großen Zahl von Handelspräparaten gegen asthmatische Beschwerden finden wir zahlreiche Kombinationen mit Adrenalin- und Ephedrinkörpern, aber auch mit Campher, Coffein und mit Lobelin.

Es war daher von besonderem Interesse zu untersuchen, in welcher Weise die Resorption von der Bronchialschleimhaut durch Kreislaufmittel beeinflußt wird. Im ersten Moment könnte man geneigt sein zu glauben, daß mit einer Verbesserung des Kreislaufes und damit auch mit einer besseren Durchblutung der Lunge eine verbesserte Resorption nicht nur gasförmiger, sondern auch flüssiger Körper

stattfindet, was offenbar nur in geringem Grade der Fall ist; auch ist es bekannt, daß die meisten Kreislaufmittel den Lungenkreislauf entgegengesetzt zum großen Kreislauf beeinflussen. Bei unseren Untersuchungen wurde die Frage der Gasresorption völlig außer acht gelassen. Uns lag vielmehr daran, von praktisch-klinischen Erwägungen ausgehend, zu untersuchen, in welcher Weise und inwieweit eine pathologische Sekretanhäufung im Bronchialsystem außer den typischen Expektoransprinzipien durch Kreislaufmittel beseitigt werden kann. Bei den verschiedenen Formen der chronischen Bronchitis werden durch die dauernd entzündlichen Ausschwitzungen der Bronchialschleimhaut große Sekretmengen sezerniert, deren Beseitigung zwar einerseits durch die Expektoration bewerkstelligt werden kann, andererseits muß aber ein nicht unerheblicher Sekretteil durch die Resorption von der Bronchialschleimhaut in die Blutbahn erfolgen, eventuell nach vorherigem fermentativen Sekretabbau. Daß die Lunge flüssige und gelöste Stoffe weitgehend und mit großer Geschwindigkeit resorbieren kann, ist eine seit langem bekannte Tatsache, die nicht zuletzt durch Beseitigung eines Lungenödems oder größerer Exsudate bewiesen wird. Tierexperimentell zeigte Sehrwald (1) bereits vor 50 Jahren, daß ein 8 kg schwerer Hund durch seine Lungen- und Bronchialepithelien in zwei Stunden 775 ccm Wasser resorbieren konnte. Später zeigten Laqueur und D. de Vries-Reilingh (2) in mehreren Arbeiten, daß z. B. eine Ertrinkungsgefahr im Seewasser wesentlich größer ist als im Süßwasser, da letzteres viel schneller aus der Lunge resorbiert werden kann, eine Tatsache, die mit dem erhöhten Salzgehalt des Meerwassers zusammenhängt. Die Resorptionsfähigkeit des Lungen- und Bronchialepithels wird bekanntlich zur Inhalationstherapie in Klinik und in weit größerem Maße in den einschlägigen Badeorten ausgenutzt. Es ist erstaunlich, in welch einer kurzen Zeit die einzelnen Pharmaka vom Respirationstraktus resorbiert werden. Claude Bernard (3) zeigte tierexperimentell, daß nach Einführung einer Curarelösung in die tieferen Luftwege bereits innerhalb einer Minute sich die typische Curarelähmung zeigte. Daß die Bronchialschleimhaut nicht nur kristalloide Stoffe resorbieren kann, sondern auch kolloidale, ist von dem Gesichtspunkt der pathologischen Sekretresorption von besonderer Bedeutung. Auch hier zeigten wiederum Laqueur und v. Wendt (4),

daß von eingegebenem Kaninchenserum nach einer Stunde ein Drittel wegresorbiert wurde. Guiysse-Pellisier (5) zeigten, daß sogar Oel von den Alveolen unverändert resorbiert werden kann. Grävenstuck und Laqueur (6) machten den interessanten Versuch, Insulin auf dem Bronchialwege dem Organismus zuzuführen. Auch an unserer Klinik wurden früher derartige Versuche durchgeführt, bei denen festgestellt wurde, daß zwar prinzipiell eine Resorption, gemessen an dem Grad der Blutzuckersenkung, eintritt, daß jedoch der therapeutische Nutzeffekt höchstens 5 % beträgt und andererseits das Insulin aus technischen Gründen wegen der starkschaumbildenden Eigenschaft der Eiweißkörper sich für eine Zerstäubung nicht eignet. Auf der Suche nach einem geeigneten Test für die Resorption von der Bronchialschleimhaut versuchten wir eine Reihe von Leukofarbstoffen zu inhalieren, um deren Menge kolorimetrisch im Blut und im Harn zu bestimmen. Jedoch ließ uns eine Reihe chemischer und toxischer Momente von diesem Vorhaben Abstand nehmen.

Im Laufe der letzten Monate entwickelten wir an unserer Klinik eine Farbstoffmethodik und zwar durch Inhalation des bekannten Chemo-Therapeuticums der I. G. Farbenindustrie, des Prontosil-Solubile, über dessen gleichzeitig therapeutische Wirkungen am Bronchialtraktus an anderer Stelle berichtet wird. Wir gingen im einzelnen folgendermaßen vor:

Als Versuchspersonen dienten gesunde Menschen und solche mit chronischen Erkrankungen der Atemwege. Es wurden ca. 10 ccm einer 2,5prozentigen Lösung von Prontosil-S. mit einem Zusammenschluß von zwei Wiesbadener Doppelinhalatoren, die durch warmes Wasser erwärmt wurden, in einer Zeit von ca. 15 Minuten etwa bei einem Luftdruck von $1^1/_2$ Atmosphären inhaliert. Es wären somit etwa 250 mg Prontosil-S. der Bronchialschleimhaut angeboten, wobei ein großer Teil wieder exhaliert wird, ein anderer Teil im Mund und im Nasenrachenraum haftet. Bezüglich der quantitativen Seite der eben genannten Verlustfaktoren, sowie bezüglich der Berechnung aus der nach der Inhalation resorbierten Farbstoffmengen Schlüsse zu ziehen, wird auf eine Originalmitteilung aus unserer Klinik von Franke hingewiesen. Die Inhalationen als solche werden ohne Komplikationen vertragen. Mehrere Versuchspersonen haben über 20 Prontosil-S.-Inhalationen hinter sich ohne irgend-

welche erkennbare Folgeerscheinungen. Vor und nach der Inhalation bekommen die Versuchspersonen ca. 750 ccm ganz leicht mit Himbeersaft gefärbten Wassers zu trinken. Unmittelbar vor der Inhalation muß die Versuchsperson allen Harn entleeren, unmittelbar nach der Inhalation werden zwei Stunden lang im Abstand von 10 Minuten aller Harn aus der Blase entleert und die Menge des in den einzelnen Harnportionen vorhandenen Prontosil-S kolorimetrisch bestimmt. Die Reaktion des Harns ist lackmussauer, nur ganz selten neutral; der alkalische Bereich, bei dem auch die Prontosil-S.-Farbe instabiler wird, kommt praktisch nicht in Frage. Teilweise werden die Harne, besonders die ersten Portionen, wegen begleitender Phosphate filtriert. Zur Kolometrie mit dem Dubosque-Kolorimeter wird eine Standartlösung benutzt, die im Kubikzentimeter 0,025 mg Prontosil-S. enthält. Die Menge des Prontosil-S. in den einzelnen Harnportionen errechnet sich demnach wie folgt: Schichthöhe des Standarts dividiert durch Schichthöhe der Unbekannten, multipliziert mit 0,025 und schließlich multipliziert mit der Zahl der Kubikzentimeter des ausgeschiedenen Harns. Die am Ende der Arbeit in den Tabellen aufgezeigten Säulen demonstrieren die Gesamtfarbstoffausscheidungen in Milligrammen innerhalb von 2 Stunden unmittelbar nach der Inhalation.

Die Verwendung des Leitz-Photometers hat sich für die Prontosil-S.-Bestimmungen im Harn als unzweckmäßig erwiesen, da die Mehrzahl der abgelesenen Extinktionen nur zwischen 2 Winkelgraden bei dem allein möglichen Filter von 600 liegen, und somit die Ablesfehler auch bei vielfachen Ablesungen zu groß werden, ganz abgesehen von der Tatsache, daß der Extinktionsmodul eine zu träge variierende Größe ist.

Das Prinzipielle der Prontosilfarbstoffmethodik ist, daß die Menge des im Harn erscheinenden Prontosil-S. weitgehend gleichgesetzt wird der Menge der Resorption von der Bronchialschleimhaut. Auch hierbei wird bezüglich der Einzelheiten auf die im Druck befindliche Mitteilung von Franke verwiesen, der in vielfachen Versuchen zeigen konnte, daß die Niere kaum einen Einfluß auf die Ausscheidung eines so hoch dispersen Farbstoffes ausübt.

Zur besseren Uebersicht wurde die allgemein übliche Einteilung der Kreislaufmittel in solche mit zentralen und

in solche mit peripherem Angriff gewählt. Wir zogen es absichtlich vor, die einzelnen Analeptica nicht in der meist üblichen parenteralen Applikation zu verabfolgen, sondern wir gaben nur bis auf wenige Ausnahmen die einzelnen Mittel peroral, denn für eine allgemeine therapeutische Verwendung der einzelnen Präparate zumal bei protrahierter Anwendung bei chronischen Erkrankungen ist der perorale Weg noch immer der beliebteste.

Als das üblichste zentrale Analepticum untersuchten wir zuerst Campher, und zwar bedienten wir uns hierzu der synthetischen Campherlösung „Hoechst". Bei den einzelnen Versuchspersonen verabfolgten wir 2 ccm der handelsüblichen Lösung intramuskulär und zwar 10 Minuten vor Beginn der Inhalation, da es ja seit langem bekannt ist, daß Campher peroral weitgehend unwirksam ist. Die Wirkung des Camphers wird an einer normalen Versuchsperson in Tabelle 1 gezeigt. Bezüglich der aufgezeigten Säulen soll allgemein bemerkt sein, daß bei den Normalausscheidungen der einzelnen Versuchspersonen stärkere Differenzen bestehen, und daß daher die einzelnen Versuchsergebnisse immer zu den Normalausscheidungen derselben Versuchsperson in Relation gesetzt werden müssen. Bei normalen Menschen und auch bei solchen mit chronischen Erkrankungen der Atemwege konnten wir individuelle Verschiedenheiten in Größe und in Verlauf der einzelnen Farbstoffausscheidungen feststellen, die sich aber bei Wiederholungen immer wieder in dem gleichen Rahmen bewegten. In Tabelle 1 wird gezeigt, daß die Resorption von der Bronchialschleimhaut nach Campher während unserer Beobachtungszeit von 2 Stunden über das Doppelte gesteigert wird.

In Tabelle 2 wird gezeigt, daß bei einem 60jährigen Tapezierer und Polsterer, der eine schwere, chronische Emphysembronchitis hat, vor allen zentral angreifenden Kreislaufmitteln der Campher „Hoechst" weitaus die beste Wirkung zeigt und etwa die vierfache Farbstoffmenge zur Resorption bringt. Die so dargelegte begünstigende Eigenschaft der Lungenresorption des Campher „Hoechst" zeigt eindringlich die überragende Stellung des Camphers zur Bekämpfung von Lungenkrankheiten, besonders solcher mit starken entzündlichen Ausschwitzungen z. B. der Pneumonie.

In den letzten 10 bis 15 Jahren sind von der Industrie sogenannte Campherersatzpräparate mehrfach in den Handel

gekommen, die, obwohl sie chemisch differente Körper sind, annähernd ähnliche Kreislaufwirkungen haben. Von diesen steht dem Campher chemisch und pharmakologisch am nächsten das Hexeton, das bei unseren Versuchen dem Campher „Hoechst" nur ganz geringgradig bezüglich der Resorption nachsteht. Im einzelnen werden die Wirkungen des Hexetons in Tabelle 1 bei der normalen Versuchsperson und in Tabelle 2 bei einer kranken Versuchsperson gezeigt und zwar bei einer Dosierung von 2 ccm intramuskulär 10 Minuten vor Beginn der Inhalation. Auch beim Hexeton läßt sich durch unsere Versuchsanordnung die resorptionssteigernde Wirkung zeigen, die seit langem empirisch und durch klinische Erfahrungen bekannt ist, da Hexeton unter anderem als kräftiges „Expektorans" nicht nur bei Pneumonie, sondern auch bei chronischen Bronchialerkrankungen sich therapeutisch bewährt.

In seinen Kreislaufwirkungen dem Campher bis zu einem gewissen Grade ähnlich, jedoch chemisch völlig different, ist das Cardiazol, ein Pentamethylentetrazol, von dem wir auf Grund von Untersuchungen von Biehler (7) und auch von Januschke (8) wissen, daß es auf die Bronchialmuskulatur spasmolytisch wirkt. In Tabelle 1 zeigt das Cardiazol bei einer peroralen Gabe von 2 ccm, daß etwa das Vierfache der Norm in der Untersuchungszeit zur Resorption gebracht wird. Bei pathologischen Fällen ist seine resorptionsbeschleunigende Wirkung auch deutlich, wenn auch nicht in demselben Maße wie bei der gesunden Versuchsperson.

Ein weiterer typischer Vertreter der Kreislaufmittel mit zentralem Angriff ist das Coramin, ein Pyridinkarbonsäurediäthylamid, das unter anderem von Schönfeld (9) bei Lungenkrankheiten mit günstigem Erfolg empfohlen wurde. Aus den Versuchen geht hervor, daß bei peroraler Anwendung das Coramin weder bei normalen Versuchspersonen, noch bei den pathologischen Fällen eine wesentliche Beeinflussung der Bronchialschleimhautresorption macht. Die Tabellen 2 und 5 zeigen die Ergebnisse.

Vor etwa zwei Jahren gelangte nach Mitteilung von Haffner, Schellong und Baetzner (10) das Neospiran, ein orthophtalsaures Bisdiaethylamid, als synthetisches Analepticum mit sehr starker Kreislaufwirkung in den Handel, das sich auch klinisch bei bedrohlichen Lungenerkrankungen bewährt hat. Wir verabfolgten Neospiran

ebenfalls peroral in Dosen von 2 ccm, das, wie in Tabelle 1 gezeigt wird, bei Normalen die Resorption fördert und bei pathologischen Fällen kaum oder überhaupt nicht beeinflußt. Die Wirkungsweise wird in den Tabellen 1, 2, 3 und 4 gezeigt.

Vor kurzer Zeit erschien nach einer Mitteilung von Behrenz und Mitarbeitern (11) ein neues Analepticum, das Triazol „Boehringer", das wir gleichfalls im Rahmen unserer Untersuchungen prüften. In Dosen von 0,04 g peroral konnten wir bis auf eine ganz geringgradige Förderung, bei weiteren vier Fällen eher eine geringe Hemmung der Prontosilresorption finden. Tabelle 1 und Tabelle 5 zeigen die Einzelheiten.

Von den übrigen zentralen Analeptices untersuchten wir noch das Lobelin „Ingelheim", und zwar verabfolgten wir 1 ccm vor der Inhalation und wegen der bekannten wieder schnell abklingenden Wirkung 1 ccm Lobelin unmittelbar nach der Inhalation intramuskulär.

Bei diesen Dosen Lobelin konnten wir bei unseren Versuchen nur eine geringgradige Beeinflussung der Resorption im fördernden Sinne feststellen. Schon seit ältester Zeit ist die Anwendung der Tinktura Lobeliae bei Asthma bronchiale bekannt, und auch heute noch ist es in unzähligen Asthma-Geheimmitteln enthalten. Klinisch empfohlen wurde es in letzter Zeit von Körmöczy (12), Vallejo (13) und Cifone (14). Ebenso ist aus Tierexperimenten bekannt, daß das Lobelin eine lähmende Wirkung auf die Bronchialmuskulatur ausübt, die unter anderem von Bjoerkman (15) und später von Warant (16) gezeigt wurde, wie es auch aus tierexperimentellen Versuchen seit langem bekannt ist, daß die Adrenalinausschüttung nach Lobelin vermehrt wird.

In gleicher Weise, nur in verhältnismäßig geringem Grade erwies sich uns von den geprüften Mitteln mit zentraler Erregung das Coffein resorptionsfördernd. Die diesbezüglichen Ergebnisse sind aus den Tabellen 2 und 4 ersichtlich. Wir wissen vom Coffein, daß es am Bronchialtrakt pharmakologische Wirksamkeit entfaltet. Es macht nach Trendelenburg (17), Pal (18), Gunn (19), D. J. Macht und Giu-Ching Ting (20) und Löhr (21) eine Tonussenkung des Bronchialtraktus.

Die zweite große Gruppe der Kreislaufmittel, und zwar die der mit typisch peripherem Angriff, gruppiert sich um

das dem körpereigenen chemisch sehr nahestehenden Adrenalin und um das körperfremde Ephedrin.

In den letzten Jahren sind eine ganze Reihe von synthetischen Derivaten dieser Körper in den Handel gelangt und werden in ungeheurem Ausmaße für Erkrankungen des Kreislaufes sowie des Lungen- und Bronchialsystems benutzt. Von all diesen Körpern ist das Adrenalin zweifellos bei weitem am besten pharmakologisch untersucht. Bezüglich der Beeinflussung des Bronchialbaumes wissen wir, daß Adrenalin durch Reizung der peripheren, sympathischen, bronchodilatatorischen Nervenfasern Bronchialerweiterung macht und daher in erster Linie zur Asthmatherapie herangezogen wird. Ueber die Beeinflussung der Resorption ließen sich jedoch nur tierexperimentelle Untersuchungen insbesondere von W a t a d a (22) und zwar rein qualitativer Art feststellen. Wir wissen, daß Adrenalin in den therapeutischen Dosen auch eine gewisse Anämisierung und Abschwellung der Bronchialschleimhaut macht, und es war somit interessant festzustellen, in welcher Weise die Resorption des inhalierten Farbstoffes von der Bronchialschleimhaut aus durch Adrenalin bei gesunden und auch bei erkrankten Menschen beeinflußt wird. Aus klinischen Erfahrungen wissen wir, daß Adrenalin therapeutisch sich wesentlich besser zur Behandlung des Asthma bronchiale eignet als zum Beispiel das gleichfalls häufig gegebene Atropin, von dem wir wissen, daß es zwar augenblicklich den Asthmaanfall durch Lähmung der parasympatischen, bronchokonstriktorischen Fasern beseitigt, aber auch die Sekretion der Bronchialdrüsen hemmt und somit das zähflüssige Sekret im Bronchialgebiet bleibt, da es weder expektoriert noch offenbar resorbiert wird. Versuche über die Beeinflussung der Lungenresorption durch vegetative Gifte sind an unserer Klinik im Gange.

Wir benutzten für die Adrenalinuntersuchungen Suprarenin „Bayer“ in der Stammlösung 1/1000, wobei wir unmittelbar vor der Inhalation 1 ccm subcutan spritzten und unmittelbar nach Beendigung derselben noch 1 ccm subcutan gaben. Erwartungsgemäß fanden wir, daß auf diese Weise die Farbstoffausscheidung im Verhältnis zur Norm wesentlich verbessert wird, wie es in Tabelle 6 und in Tabelle 7 gezeigt wird.

Bei unseren Versuchen mit Ephedrin gaben wir verhältnismäßig hohe Dosen, 100 bis 200 mg, peroral. Ueber die

subjektive Verträglichkeit wurde von den einzelnen Versuchspersonen sehr geklagt infolge der bekannten unangenehmen Erregungszustände. Wir benutzten Ephedrin naturale und synthetisches Ephedrin in Form des Racedrin, wobei wir keine wesentlichen Unterschiede der Resorptionssteigerung zwischen den beiden Mitteln feststellen konnten, ebenso wie es Kern und Schenk (23) bezüglich der klinischen Wirksamkeit fanden. In Tabelle 7 und in den Tabellen 8, 9, 10 und 11 werden die einzelnen Resorptionssteigerungen demonstriert, die sich fast ausnahmslos in dem gleichen Rahmen bewegen.

Wenig später nach der allgemeinen therapeutischen Verwendung von Adrenalin und Ephedrin bei den Erkrankungen des Respirationstraktus ging die Industrie systematisch daran, Derivate dieser Körper zu schaffen, die nur die Vorteile und nicht die Nachteile derselben besitzen; besonders sollte die Wirkung langdauernder sein als beim Adrenalin und nicht so unangenehm wie beim Ephedrin.

Von diesen Körpern untersuchten wir das Sympatol, das chemisch das weinsaure Salz des p-Methylaminoäthanolphenol ist. Wir konnten bezüglich der Resorption feststellen, daß Sympatol bei peroraler Gabe von 2 ccm der 10prozentigen Lösung einen sehr geringgradigen, resorptionssteigernden Effekt zeigt, der in Tabelle 8 und in Tabelle 10 dargelegt wird. Tiefensee (24), Kuschinsky (25) und Bier (26) beschrieben eine günstige Beeinflussung des Respirationstraktus durch Sympatol besonders bei der Behandlung des Asthma bronchiale.

Ein weiterer chemisch eng verwandter Körper, der eine vielfache therapeutische Anwendung fand, ist das Isalon, chemisch ein Diäthylaminoäthylephedrin, das wir gleichfalls peroral und zwar 4 Tabletten (200 mg) ca. zehn Minuten vor Beginn der Inhalation geben. Die in den Tabellen 8 und 9 dargestellten Ergebnisse zeigen teils geringe Steigerung, teils geringe Hemmung der Resorption.

In der Literatur wird bezüglich der Wirksamkeit des Isalons von Handowski (27) berichtet, daß es dem Ephedrin wegen größerer spasmolytischer Wirkung und geringerer Toxität überlegen sein soll, Ergebnisse, die an der isolierten Lunge nach der Methode von Sollman und von Oettingen (28) erzielt wurden. Aehnlich spricht sich auch Rietschel (29) aus und zwar auf Grund von

Versuchen an der Katze. Die gleiche Ansicht hat Kubeja (30), während M. Kiese (31) Isalon dem Ephedrin unterlegen hält.

Am interessantesten erschienen uns die Untersuchungen über ein neues Kreislaufmittel der I. G. Farbenindustrie, über das Suprifen. Chemisch entspricht es einem m-Dioxyephedrin und vereint in sich in weitgehendem Maße die Vorteile des Adrenalin mit den Vorteilen des Ephedrin bei gleichzeitigem Fehlen der nachteiligen Wirkungen des Adrenalins sowie des Ephedrins. Schaumann (32) berichtet, daß nach seinen pharmakologischen Untersuchungen Suprifen Bronchialkrämpfe zu lösen vermag. Bezüglich der Beeinflussung der Resorption übertrifft das Suprifen weitgehend alle peripheren und zentralen Kreislaufmittel. Wir zeigen in den Tabellen 8, 9 und 12 die Wirkung dieses stark resorptionsfördernden Mittels an normalen Menschen und an solchen mit chronischen Erkrankungen der Atmungsorgane. Bei der Versuchsperson Blask beträgt die Ausscheidung über das Sechsfache der Norm. Ebenso intensive Steigerungen zeigen sich an den 2 Personen in Tabelle 12. Bei einem Patienten mit chronischer Emphysembronchitis und einer Patientin mit Bronchiektasen wird über das Dreifache der Norm von dem inhalierten Farbstoff resorbiert. Aehnlich, wenn auch nur wenig über das Doppelte der Norm hinausgehende Steigerungen zeigt die Tabelle 9, ein Fall von chronischer Bronchitis und Bronchiolitis.

Schließlich untersuchten wir als letztes Kreislaufmittel das Veritol, ein Oxyphenylmethylaminoisopropanolsulfat, das sich also chemisch vom Suprifen nur wenig unterscheidet, jedoch in der Verträglichkeit scheinbar mehr ephedrinartige Erscheinungen zeigt. In der Dosis von 2,5 ccm der handelsüblichen Lösung konnten wir jedoch gleichfalls starke Resorptionserscheinungen erzielen, die meist etwa das Doppelte der Norm betrugen, in einem Fall sogar das Vierfache.

Aus den Ergebnissen, die wir mit unserer Farbstoffmethodik erzielen konnten, konnten wir an Hand von etwa 100 Inhalationsversuchen feststellen, daß die gebräuchlichsten Kreislaufmittel sich immerhin merklich in ihrem Vermögen, die Resorption des inhalierten Prontosil-S. von der Bronchialschleimhaut zu beeinflussen, unterscheiden. Wir sind jedoch weit davon entfernt, auf Grund unserer Befunde irgendeine klinische Bewertung auszusprechen. Allerdings muß nach Durchsicht der klinischen Literatur und nach den

Erfahrungen an unserer Klinik festgestellt werden, daß diejenigen Mittel am bewährtesten sind, mit denen wir den inhalierten Farbstoff am meisten zur Resorption bringen konnten, so daß aus diesem Grunde gewisse Analogieschlüsse durchaus zulässig erscheinen. Obwohl Farbstoffe naturgemäß körperfremde Substanzen sind, so haben sie dennoch in der medizinisch-biologischen Forschung wichtige Wege gewiesen und werden bei vielfachen klinischen Prüfungen herangezogen. Experimentelle Versuche, um mit Farbstoffen gewisse Kenntnisse über die funktionelle Beschaffenheit der Bronchialschleimhaut zu sammeln, sind von Watada (33) unternommen worden und zwar Versuche mit Phenolsulfophtalein, wobei er fand, daß Campher die Resorption von der Kaninchenlunge förderte. Desgleichen sind von Hirakawa (34) Untersuchungen über die Durchlässigkeit der Bronchialschleimhaut und der Lunge für eine große Anzahl von Farbstoffen angestellt. Sehrwald l. c. stellte am Hund ebenfalls nur prinzipielle Resorptionsversuche mit Gentianaviolett und mit Malachidgrün an. Unseres Wissens nach sind farbstoffmethodische Versuche am Menschen bisher nicht durchgeführt, mit Ausnahme von Ephraim (35), der sonderbarerweise nach Inhalation mit zerstäubter Methylenblaulösung so gut wie nichts in Trachea und in den Bronchien fand. Dem Autor war offenbar im Jahre 1910 noch nichts von der Reduktion des Farbstoffes in seiner Leukoverbindung bekannt.

Für das Problem der Resorption wurden in früherer Zeit die Diffusion und Osmose, sowie der Filtrationsdruck als Haupttriebkräfte diskutiert, aber Heidenhain, Reid, Cohnheim, Loeb und andere waren es, die neben diesen Faktoren noch die Vitalität der Zelle als wesentliches Moment hinstellten. Gerade die Lebendigkeit der Zellen, die in ihrem geschlossenen Zellverband durch das Nervensystem, das wir durch die einzelnen Kreislaufmittel wiederum beeinflussen können, gesteuert werden, gibt uns für klinisch-therapeutische Erkenntnisse wertvollere Hinweise als sie der Pharmakologe an isolierten Organen vielfach zeigen kann. Weitere beachtenswerte Momente für die Resorption bilden die Oberflächenaktivität und die Lipoidlöslichkeit der verabfolgten Pharmaka. Wir sind uns bewußt, daß für die Resorption von der Lunge bzw. von der Bronchialschleimhaut der Tonus der Bronchialmuskulatur, nervöse Einflüsse besonders vom Vagus, Zustand der Gefäße im Lungen-

und Bronchialtraktus, aber auch der Zustand und die Tonisierung der Gefäße im großen Kreislauf neben der speziellen Zellfunktion und Permeabilität als die wesentlichen Faktoren anzusehen sind. Daneben soll als wichtiges Moment für die Lungenresorption das funktionelle Zusammenspiel von Kreislauf und Atmung angeführt werden, über dessen komplizierte Zusammenhänge beim gesunden sowie beim lungen- und bronchialerkrankten Organismus wir durch Arbeiten der Bruns'schen Schule, von Heß, Schellong, Hochrein, Wenckebach und anderen unterrichtet worden sind. Auf Grund zahlreicher Arbeiten wissen wir, daß das Minutenvolumen durch die von uns untersuchten Kreislaufmittel sehr verschieden beeinflußt wird. Es bestehen offenbar auch keinerlei Zusammenhänge zwischen Steigerung des Minutenvolumens und der Resorption von der Bronchialschleimhaut. So fanden z. B. Kahlson und O. Mertens (36) nach Adrenalininfusion am Ganztier keine Steigerung des Herzminutenvolumens, wir dagegen konnten eine sehr wesentliche Resorptionssteigerung am Gesunden und am Kranken erzielen und möchten daher bezüglich des Adrenalins an eine direkte Beeinflussung des Lungen- und Bronchialsystems denken. Gollwitzer-Meyer (37) zeigte für Coramin eine Steigerung des Herzminutenvolumens, während wir selbst kaum eine Resorptionssteigerung beobachten konnten. Ein weiterer für die Resorption schwierig zu bewertender Faktor ist nach Untersuchungen von Okuneff (38) und anderen, daß die Resorption am Ort der Entzündung größer sein kann, als die von Zellen im Normalzustande. Auch Török und Hoff (39) stellten eine Permeabilitätserhöhung am frischen Entzündungsort fest, während erst später im chronischen Entzündungsstadium die Permeabilität und somit auch die Resorption nachläßt. Auch wir sind dabei Erfahrungen zu sammeln, inwieweit diese Tatsachen für akute und für chronische Erkrankungen der Atemwege Geltung haben. Sicher spielt hierbei auch die Oberflächenaktivität, die z. B. vom Campher bekannt ist, eine ebenfalls wichtige Rolle für die Resorption. In den therapeutischen Bestrebungen, zur Bekämpfung des Lungenödems oder zur Beseitigung pathologischer Sekretionen in den Bronchien und tieferen Luftwegen Kreislaufmittel anzuwenden, wird der Kliniker meist von rein empirischen Feststellungen geleitet, da ihm bis jetzt exakte Hinweise bei Mensch und Tier fehlten.

Zusammenfassend kann über die Untersuchungen über die Resorption von der Bronchialschleimhaut nach Inhalationen mit Prontosil-S., gemessen an der Größe der Farbstoffausscheidung im Harn, folgendes gesagt werden:

Von den zentral angreifenden Kreislaufmitteln haben der Campher, das Hexeton und das Cardiazol die weitaus stärksten Wirkungen; geringer sind in Bezug auf die Lungenresorption das Coffein und das Lobelin, und nur wenig resorptionsfördernd sind das Coramin, das Neospiran und das Triazol.

Von den peripher angreifenden Kreislaufmitteln erweist sich das Suprifen als das bei weitem wirksamste, dann folgt das Veritol und das Ephedrin. Das Suprarenin ist in den gegebenen Dosen nur wenig schwächer, während Sympatol und Isalon nur ganz geringgradige Beeinflussung der Farbstoffresorption bei peroraler Gabe ausüben.

Herrn Professor Dr. Bruns spreche ich für die Ueberlassung des Themas und die Anregung zu dieser Arbeit meinen ergebensten Dank aus. Auch Herrn Dr. Franke danke ich für die wertvollen Ratschläge und Hinweise bei der Durchführung der Arbeit.

Tafel I.

Blask: ♂ normal

Heyne: ♂ schwere chron. Emphysem-Bronchitis

Biebel ♀: asthmoide Bronchitis

Biernath ♂: normal

Glogau ♀: Bronchitis u. Bronchiolitis

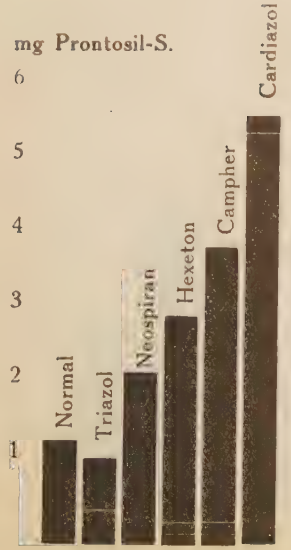


Tabelle 1

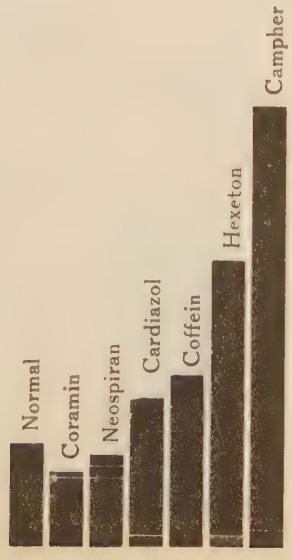


Tabelle 2

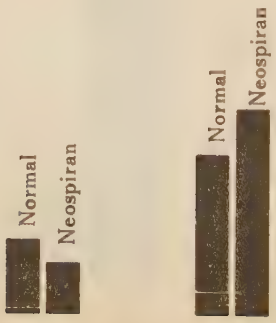


Tabelle 3

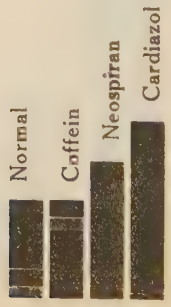


Tabelle 4

Tafel II.

Jeksties ♂:
Asthma bronchiale

Blask ♂:
normal

Münchow ♂:
normal

Blask ♂: normal

mg Prontosil-S.

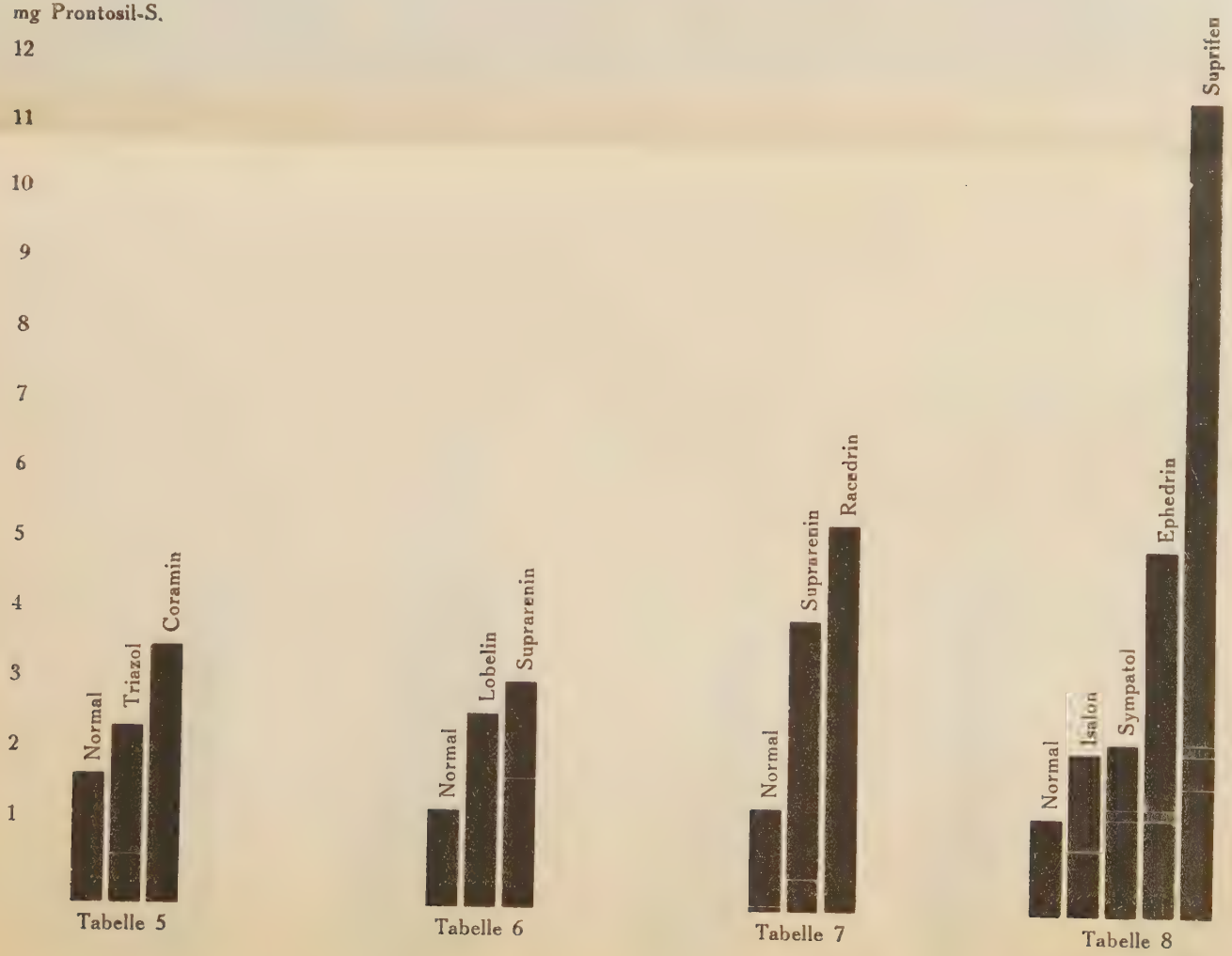


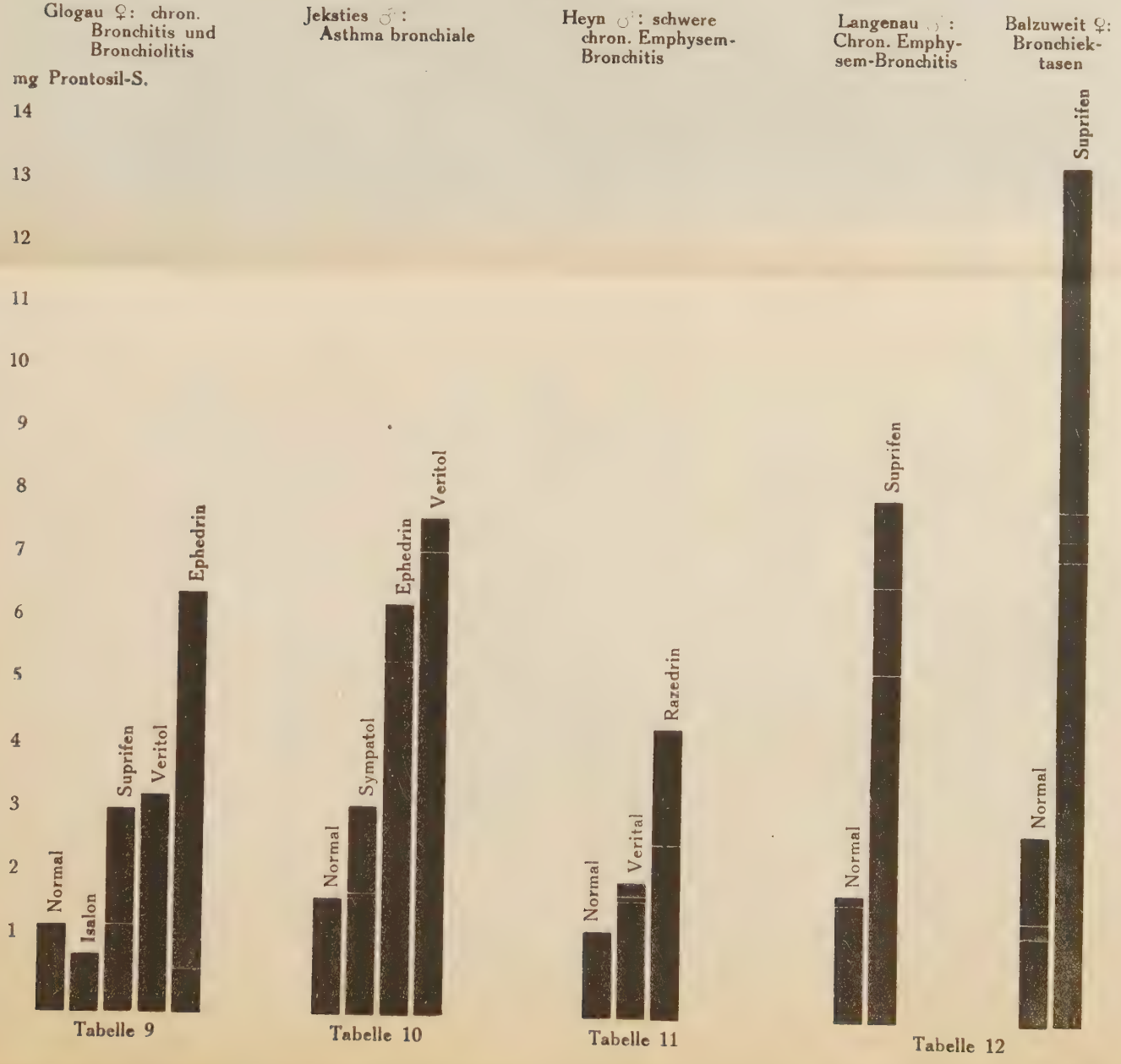
Tabelle 5

Tabelle 6

Tabelle 7

Tabelle 8

Tafel III.


Glogau ♀: chron. Bronchitis und Bronchiolitis
Jeksties ♂: Asthma bronchiale
Heyn ♂: schwere chron. Emphysem-Bronchitis
Langenau ♂: Chron. Emphysem-Bronchitis
Balzuweit ♀: Bronchiektasen
mg Prontosil-S.
14
13
12
11
10
9
8
7
6
5
4
3
2
1
Normal
Isalon
Suprifen
Veritol
Ephedrin
Tabelle 9
Normal
Sympatol
Ephedrin
Veritol
Tabelle 10
Normal
Veritol
Razedrin
Tabelle 11
Normal
Suprifen
Tabelle 12
Normal
Suprifen

Literatur.

1. Sehrwald: Dtsch. Arch. Klin. Med. 39, 162. 1886.
2. Laqueur u. D. de Vries-Reilingh: Dtsch. Arch. Klin. Med. 131, 310. 1920.
3. Claude Bernard: Lessons sur les effets des substances toxiques et medicamenteuses. p. 288. Paris 1857.
4. Laqueur u. v. Wendt: Verh. Dtsch. pharmak. Ges. 7. 1921.
5. Guiysse-Pellisier: C. r. Soc. Biol. Paris 83, 809. 1920.
6. Grävenstuck u. Laqueur: Klin. Wschrft. 1924, S. 1273.
7. Biehler: Naunyn-Schmiedebergs Archiv, Bd. 178, 1935, S. 693.
8. Januschke: Med. Klin. 1931, Nr. 40, S. 1457.
9. Schönfeld: Schweizer Med. Wschrft. 1933. I. 135.
10. F. Haffner, F. Schellong u. W. Baetzner: Med. Klin. 1935, S. 1561.
11. Behrens u. Mitarbeiter: Klin. Wschrft. 1937.
12. Körmöczy, E.: Orv. Hétil. 1924, 865.
13. Vallejo, F. S.: Vox. med. 1926, 388.
14. Cifone, D.: Rev. médica Hamb. 1927, 226.
15. Bjoerkmann, E.: C. r. Soc. Biol. Paris 94, 947. 1926.
16. Warant, H.: C. r. Soc. Biol. Paris 101, 491. 1929.
17. Trendelenburg: Arch. f. exper. Path. u. Pharm. 1912, Bd. 69.
18. Pal: Dtsch. Med. Wschrft. 1912, Nr. 38.
19. Gunn: J. of Pharm. and exper. Ther. Bd. 16, 39. 1920.
20. D. J. Macht u. Giu-Ching Ting: J. of Pharm. and exper. Ther. 1921, Bd. 18.
21. H. Löhr: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. 1924, Bd. 39.
22. Watada: Acta Scholae Med. Kioto, Bd. 15, S. 164. 1932.
23. Kern u. Schenck: J. of Allergie 4. 9. 57. 1932.
24. Tiefensee: Münch. Med. Wschrft. 1931. II. 1824.
25. Kuschinsky, G.: Naunyn-Schmiedebergs Archiv 162. 46-55. 1931.
26. Bier, Artur: Dtsch. Med. Wschrft. 1930. II. 2087.
27. Handowsky: Münch. Med. Wchschrft. 1934, 326.
28. Sollman u. Oettingen: Proc. Soc. exper. Biol. 25. 692. 1928.

29. Rietschel: Klin. Wschrft. 1935, 1649.
30. E. Kubeja: Münch. Med. Wschrft. 1934, 327.
31. M. Kiese: Klin. Wschrft. 1935, 571.
32. O. Schaumann: Naunyn-Schmiedebergs Archiv f. experim. Pathol. u. Pharmakol. Bd. 160, S. 127. 1931.
33. Watada: Acta Scholae Med. Kioto. Bd. 15. 1932.
34. Hirakawa: Acta Soholae Med. Kioto. Bd. 8, S. 279. 1925.
35. Ephraim: Verhandlungen des 27. Kongresses für Innere Medizin. 1910.
36. Kahlson u. O. Mertens: Zschrft. f. Kreislaufforschung. 1936. S. 819.
37. Gollwitzer-Meyer: Klin. Wschrft. 1936, S. 508.
38. Okuneff: Zbl. Path. 49. 323. 1930.
39. Körök u. Hoff: zit. nach Okuneff.

Lebenslauf.

Am 29. September 1909 wurde ich als Sohn des im Jahre 1934 verstorbenen Arztes Dr. med. Robert Blask und seiner Ehefrau Katharina, geb. Schumann, in Arys Ostpr. geboren. Ich besuchte die Volksschule in Arys, die Gymnasien in Landsberg a. W., Lötzen und das Reformrealgymnasium in Ortelsburg, wo ich im Jahre 1930 mein Abiturientenexamen bestand. An den Universitäten zu Freiburg i. Br., zu München und zu Königsberg studierte ich Medizin. Im Jahre 1932 betand ich das Physikum und am 26. 5. 1936 das ärztliche Staatsexamen. Während des praktischen Jahres arbeitete ich an der Universitäts-Augenklinik Königsberg unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Birch-Hirschfeld und später von Herrn Prof. Dr. Rohrschneider und an der Medizinischen Universitäts-Poliklinik unter Leitung von Herrn Prof. Dr. Bruns. Im Jahre 1936 verheiratete ich mich mit der Kaufmannstochter Irma Nippa aus Arys. Am 28. 7. 1937 erhielt ich meine Bestallung als Arzt.